

ВИСНОВОК
ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ
ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Хитрик Аліни Йосипівни

**«Морфологічні особливості сечового міхура щурів в постнатальному
періоді в нормі та після введення антигена»**

на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 222 «Медицина»

Комісія, створена згідно з Наказом ректора Запорізького державного медичного університету № 273 від 27.05.2021 року, у складі: професор кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії ЗДМУ, доктор медичних наук, професор Григор'єва О.А. (голова) та рецензентів: професор кафедри дитячих хвороб ЗДМУ, доктор медичних наук, професор Дмитряков В.О. та доцент кафедри гістології, цитології та ембріології ЗДМУ, кандидат медичних наук, доцент Федосєєва О.В., проаналізувала результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії, асистентом кафедри гістології, цитології та ембріології ЗДМУ Хитрик Аліною Йосипівною освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомилася з текстом дисертації та опублікованими науковими статтями та тезами за напрямом дисертації, висновком комісії з біоетики Запорізького державного медичного університету № 5 від 03.06.2021 року, а також заслухала доповідь здобувача у вигляді презентації дисертаційної роботи на фаховому семінарі та відповіді здобувача на запитання учасників фахового семінару.

Актуальність теми дисертації. Актуальною проблемою медицини є захворювання сечовидільної системи. Висока частота (20% в дитячому віці і 30-50% у дорослих) захворювань органів сечовидільної системи (СВС) робить питання досліджень у цій сфері дуже значущим.

У сучасній літературі представлені дані досліджень, проведених в цьому напрямку протягом останнього десятиліття. Однак, морфологічні дослідження

в цій області, залишаються пріоритетним напрямком розвитку медичної науки, що необхідний для розкриття механізмів патогенезу, розробки методів профілактики, лікування вродженої та набутої патології сечовидільної системи.

Серед патології СВС великий відсоток припадає на патологію сечового міхура (15-65%) в різних вікових групах. Кореляція наявних наукових і клінічних даних та частота зустрічальності патології цього органу найбільш зміщена в бік останньої.

Більшість змін органів СВС у дітей старшого віку і дорослих виникають в періоді новонародженості або ще до народження дитини.

Значний відсоток патології органів СВС у плодів і новонароджених обумовлений складністю розвитку даної системи і багатьма факторами, які впливають на розвиток плода в пренатальному періоді. Перш за все, відомо, що понад 60% перинатальної патології виникає в антенатальному періоді. Основною причиною її розвитку вважається плацентарна недостатність, що призводить до хронічної внутрішньоутробної гіпоксії. При сучасній частоті ускладнених пологів практично у кожного новонародженого відзначається гіпоксія того чи іншого ступеня тяжкості. З усіх систем організму плода або новонародженого органи СВС найбільш страждають при гіпоксії.

Однією з глобальних проблем акушерства і неонатології є лікування плацентарної недостатності і, як наслідок, її хронічної внутрішньоутробної гіпоксії. Однією з причин, найбільш поширених, що призводять до виникнення плацентарної недостатності і ХВГ є внутрішньоутробні інфекції, як вперше виниклі, так і персистуючі в організмі матері. Стимуляція в антенатальному періоді розвитку, може впливати двояко, викликаючи як структурні перебудови в органах, так і зміни в імуноморфологічному комплексі, наслідки яких, безумовно, можуть бути більш глобальні, оскільки загрожують імунологічною толерантністю, тенденцією до аутоімунних процесів. Вплив АГ стимуляції на СВС (імуноморфологічний вплив) слабо вивчено в даний час, і в даній роботі був досліджений.

З цієї точки зору великий інтерес представляє вивчення гістогенезу сечового міхура, в нормі і при впливі антигенів.

Дана робота – результат анатомічного, гістологічного, гістохімічного, імуногістохімічного, електронномікроскопічного дослідження сечових міхурів щурів в період постнатального онтогенезу у нормі та після впливу антигена. Отримані результати можуть бути використані як морфологічні критерії сечового міхура щура, що зазнав антигенної стимуляції внутрішньоутробно внутрішньоплідно.

Враховуючи недостатність досліджень з цих питань, дисертаційна робота Хитрик Аліни Йосипівни «Морфологічні особливості сечового міхура щурів в постнатальному періоді в нормі та після введення антигена» представляється, безсумнівно, актуальною і практично важливою.

Новизна дослідження та одержаних результатів. В дисертації вперше описані морфологічні зміни у структурі сечового міхура та особливості формування його локальної імунної системи після внутрішньоплідного антигенного навантаження. Встановлено, що найбільш вагомими морфологічними змінами (статистично значиме потовщення слизової оболонки, гіпертрофія та гіперплазія гладких міоцитів м'язової оболонки сечового міхура, потовщення епітеліального шару слизової оболонки, зміни ланки мікроциркуляторного русла) спостерігаються на ранніх термінах спостереження на тлі більш інтенсивного зростання кількості CD8⁺лімфоцитів у слизовій оболонці сечового міхура тварин експериментальної групи.

У роботі за допомогою комплексної морфологічної оцінки встановлені морфометричні критерії епітеліального шару та власної пластинки слизової оболонки сечового міхура, м'язової оболонки, ланок мікроциркуляторного русла і клітин гематогенного диферона сполучної тканини сечового міхура щурів у нормі та після пренатального введення антигена.

На підставі отриманих даних встановлено, що пренатальне антигенне навантаження призводить до порушення процесів диференціювання уротелія,

про що свідчить факт внутрішньоклітинної затримки рідини в уротеліоцитах на ранніх термінах спостереження і потоншення епітеліального шару слизової оболонки сечового міхура на 90 добу. Після пренатального введення антигена у сполучній тканині власної пластинки слизової, м'язової оболонки, та зовнішньої оболонки сечового міхура відбуваються гістохімічні зміни основної речовини, які супроводжуються дегрануляцією тучних клітин, відповідними мікроциркуляторними змінами у вигляді повнокров'я і дилатації гемомікроциркуляторного русла, збільшення щільності мікросудин в перші 60 діб після народження на тлі уповільнення темпів зростання їх кількості, і внаслідок цього зменшення щільності мікросудин з 60-ої по 90-ту добу після народження.

Доповнені наукові дані щодо наявності у слизовій оболонці сечового міхура місцевого захисного бар'єра, специфічна ланка якого представлена лімфоцитами, дифузно розташованими та у вигляді скупчень, макрофагами, плазмоцитами. До 30-ої доби спостереження в антигенпремійованих тварин кількість лімфоцитів збільшилася майже півтора рази, порівняно з контролем, що є морфологічним підтвердженням напруженості адаптивної ланки місцевого імунітету слизової оболонки сечового міхура. На пізніх термінах спостереження виявлено зменшення середньої кількості лімфоцитів, яке свідчить про зниження специфічної резистентності слизової оболонки сечового міхура. Проведений гістохімічний аналіз дозволив виявити ослаблення місцевих неспецифічних протективних механізмів слизової оболонки сечового міхура антигенпремійованих щурів, що проявляється зниженням вмісту гіалуронової кислоти та збільшенням вмісту кислих глікозаміногліканів на ранніх строках спостереження.

Імуногістохімічно доведено, що у стінці сечового міхура тварин після пренатального антигенного навантаження відбувається збільшення кількості CD8⁺лімфоцитів протягом першого місяця після народження, яке поступово змінюється превалюванням CD4⁺лімфоцитів серед клітинної лімфоїдної

популяції ПВСТ, що свідчить про перехід від адаптивно-компенсаторних механізмів диференціювання морфологічних структур сечового міхура до репаративно-стабілізуючих процесів.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає в тому, що у роботі поглиблені та деталізовані дані щодо морфологічних особливостей сечового міхура як в нормі, так і після впливу антигенів.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані дані доповнюють сучасні уявлення про будову сечового міхура і його локальну імунну систему. Наведені у виді графічного зображення і в таблицях вони можуть бути використані в якості критеріїв для подальших експериментальних досліджень, у практичній та науковій роботі морфологічних лабораторій. Встановлені зміни у структурі місцевого захисного бар'єра сечового міхура розширюють уявлення про роль вуглеводовмісних сполук у неспецифічній резистентності сечових шляхів. Тому результати морфометричного аналізу стінки сечового міхура після пренатальної дії антигена представляють інтерес для гістологів та імуноморфологів для уточнення морфологічних змін органа внаслідок антигенного впливу. Результати досліджень можуть бути використані для написання монографій, підручників, лекційних курсів з гістології, анатомії, урології, педіатрії, імунології.

Нові теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі гістології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедрі гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, кафедрі анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедрі гістології, цитології та ембріології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава), кафедрі гістології Дніпровського медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, кафедрі анатомії, клінічної анатомії та оперативної

хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, кафедрі клінічної лабораторної діагностики ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Сформульовані в дисертації положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості експериментального матеріалу (досліджені 192 щура в трьох групах: інтактна, контрольна та експериментальна (по 64 тварини у кожній)) із застосуванням сучасних методів дослідження: гістологічних, морфометричних, гістохімічних, іммуногістохімічних, електронно-мікроскопічних, та статистичної обробки матеріалу.

Всі дослідження узгоджені Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол засідання № 5 від 03.06.2021 р.), не містять даних, які суперечать сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Достовірність первинних матеріалів кандидатської дисертації перевірена комісією, яка була створена наказом ректора Запорізького державного медичного університету № 379 від 07.10.2020 р. «Про склад комісії з перевірки первинної науково-дослідної документації ЗДМУ», у складі: головуєчий – д.мед. н., професор Усачова О.В.; секретар – д.біол.н., доцент Павлов С.В. (медико-біологічний напрям); члени комісії: д.мед.н., професор Ганчева О.В. (медико-біологічний напрям); головний метролог Марченко С.М. Всі документи оформлені відповідно до існуючих вимог, результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері. Первинна документація за обсягом та характером досліджень повністю відповідає даним наведеним в дисертаційній роботі. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі та повіреним інструментом. За результатами повірки дослідницької апаратури видано Експертний метрологічний висновок № 346 від 01.06.2021 р.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю

опубліковані в наукових журналах та в матеріалах науково-практичних конференцій.

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 7 статей у наукових фахових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз (6 – в вітчизняних і 1 в іноземному), з них 5 без співавторів, 6 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій.

В наукових публікаціях за темою дисертації, опублікованих із співавторами, Хитрик А.Й. належить більш ніж 75 % ідей та розробок. Співавторство інших дослідників у наукових роботах, опублікованих за матеріалами дисертації, полягало в консультативній допомозі та участі в лікувально-діагностичному процесі.

Конкретний особистий внесок дисертанта в одержання наукових результатів, що виносяться на захист. Дисертація є самостійно завершеною науковою працею. Автор самостійно здійснив патентний пошук та аналіз літературних джерел. Здобувачем виконано експеримент із внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину, виведення експериментальних тварин із експерименту. Проведено морфометричне, гістологічне, гістохімічне, імуногістохімічне, електронномікроскопічне дослідження та статистична обробка отриманих результатів. Проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовані основні висновки роботи. Автором написані всі розділи дисертації, оформлено наукові публікації (використано фактичний матеріал, отриманий автором у процесі виконання роботи).

Апробація результатів дисертації. За рішенням вченої ради Запорізького державного медичного університету МОЗ України (протокол №2 від 10.06.2021 р.) та наказу ректора ЗДМУ № 273 від 27.05.2021 р. фаховий семінар з попередньої експертизи дисертації відбувся 10.06.2021 р. під головуванням завідувачки кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, д.мед.н., професора Григор'євої О.А., та за участю призначених рецензентів (доцент, к.мед.н., Федосєєва О.В., професор, д.мед.н.

Дмитряков В.О.), а також запрошених співробітників кафедр патологічної анатомії і судової медицини, гістології, цитології та ембріології, нормальної фізіології, патологічної фізіології, мікробіології, вірусології та імунології, медичної фізики, біофізики та вищої математики, урології, анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Дисертаційна робота Хитрик Аліни Йосипівни «Морфологічні особливості сечового міхура щурів в постнатальному періоді в нормі та після введення антигена» є закінченим науковим дослідженням, у якому отримані нові науково обґрунтовані результати. Принципових зауважень щодо змісту і оформлення дисертації немає, окремі стилістичні помилки не знижують загальну цінність дисертації.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Хитрик Аліни Йосипівни «Морфологічні особливості сечового міхура щурів в постнатальному періоді в нормі та після введення антигена» (науковий керівник – професор кафедри гістології, цитології та ембріології ЗДМУ, доктор медичних наук, проф. Євтушенко В.М.) є закінченим науковим дослідженням, в якому поглиблені та деталізовані дані щодо морфологічних особливостей сечового міхура як в нормі, так і після впливу антигенів.

Результати дисертаційного дослідження відрізняються науковою новизною і практичним значенням.

У дисертації та наукових публікаціях не виявлено ознак плагіату.

За формою і структурою дисертація відповідає основним вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію Хитрик Аліни Йосипівни «Морфологічні особливості сечового міхура щурів в постнатальному періоді в нормі та після

введення антигена» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, визначивши особистий внесок у всіх зарахованих за темою дисертації наукових публікаціях, опублікованих із співавторами (додаток 1), а також за результатами попередньої експертизи (фахового семінару), вважаємо, що робота актуальна для сучасної медицини, є самостійно виконаною закінченою науковою працею, яка проведена із застосуванням сучасних методів експериментального дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю опубліковані в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності. Біоетична експертиза проведених досліджень підтверджена висновком комісії з біоетики Запорізького державного медичного університету № 05 від 03.06.2021 року, за результатами перевірки дослідницької апаратури, на якій виконувалися дисертаційні дослідження, видано Експертний метрологічний висновок № 346 від 01.06.2021 року. Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, передбаченим п.п. 10,11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії та може бути рекомендована до офіційного захисту в спеціалізованій вченій раді.

Комісія рекомендує ректору ЗДМУ порушити клопотання перед МОН України про утворення спеціалізованої Вченої ради для розгляду та проведення разового захисту дисертації Хитрик Аліни Йосипівни у складі:

Голова спеціалізованої вченої ради: доктор медичних наук, професор Грігор'єва Олена Анатоліївна, завідувачка кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя;

Рецензент: доктор медичних наук, професор Дмитряков Валерій Олександрович, професор кафедри дитячих хвороб Запорізького державного

медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя;

Рецензент: кандидат медичних наук, доцент Федосєєва Ольга Віталіївна, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя;

Опонент: доктор медичних наук, професор Слободян Олександр Михайлович, завідувач кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці;

Опонент: доктор медичних наук, професор Федонюк Лариса Ярославівна, завідувач кафедри медичної біології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль.

Голова комісії та фахового семінару з попередньої експертизи дисертації, заступник голови структурного підрозділу:

доктор медичних наук, професор

Григор'єва О.А.

Рецензенти:

Доктор медичних наук, професор

Дмитряков В.О.

Кандидат медичних наук, доцент

Федосєєва О.В.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Хитрик А.И. Актуальные вопросы развития мочевыделительной системы в пренатальном онтогенезе. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2016. Вип. 4(56). Т. 16, ч.3. С. 291–296.
2. Хитрик А.Й. Морфофункциональные особенности мочевого пузыря крыс в постнатальном онтогенезе. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Вип. 4 (60). Т. 17, ч. 2. С. 99–102.
3. Хитрик А.И. Современный взгляд на структурные основы иммуноморфологического комплекса мочевого пузыря в норме. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2017. №1–4. Научно-практический журнал.
4. Етапи розвитку сечового міхура щурів в ранньому постнатальному періоді / А.Й. Хитрик, В.М. Євтушенко, В.С. Бушман та ін. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019. Т. 23, №1. С. 84–88. (Здобувачем проведено аналіз літератури, дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).
5. Morphogenesis of urinary bladder of rats in early postnatal period / A.I. Khitrik, V.M. Yevtushenko, V.S. Bushman et al. *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*, 2019. № 3. P. 23–25. (Здобувачем проведено аналіз літератури, дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку). DOI:10.19221/201937
6. Хитрик А. Й. Морфофункціональні особливості сечового міхура щурів першого місяця життя. *Морфологія* 2019. Т. 13, №1, С. 62-66.
7. Хитрик А.Й., Морфологічні особливості епітелію слизової сечового міхура щурів після введення антигену. *Морфологія* 2020. Т. 14, №3, С. 98-103.

8. Хитрик А. Й. Морфологические особенности мочевого пузыря крыс в период первого месяца постнатального онтогенеза. *Актуальні питання біології та медицини*: зб. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф., що присвяч. 25-річчю Мед. інституту Сумського держ. ун-ту. (м. Суми, 16–17 лист. 2017 р.). Суми, 2017. С. 110–111.
9. Хитрик А. Й. Сучасний погляд на запальні процеси в сечовому міхурі. «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017»: тези доп. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченої Дню науки. Запоріжжя, 2017. Запоріжжя, 2017. С. 9.
10. Хитрик А. Й. Современные представления о структуре переходного эпителия мочевого пузыря. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації*: зб. тез доп. Всеукр. наук-практ. конференції (м. Запоріжжя, 18–25 квіт., 30 трав. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С. 13.
11. Хитрик А. Й., Немирський В. Д. Морфометричні особливості сечових міхурів щурів у постнатальному періоді в нормі та після дії антигену. *Матеріали XXIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*: зб. тез доп. (Тернопіль 15–17 квітня. 2019 р.) Тернопіль, 2019. С. 345. (Здобувачем проведено аналіз літератури, дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовка тез до друку).
12. Хитрик А. Й., Євтушенко В. М. Етапи розвитку сечового міхура щурів в ранньому постнатальному періоді. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019*: зб. тез доп науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів (13–17 травня 2019 року). Запоріжжя 2019 р. С. 25. (Здобувачем проведено аналіз літератури, дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовка тез до друку).
13. Хитрик А. Й., Євтушенко В. М. Зміни маси сечових міхурів щурів у постнатальному періоді в нормі та після дії антигену. *VII конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України* : зб. тез доп. (2–4 жовтня 2019 р.) Одеса, 2019 р. С. 319.

(Здобувачем проведено аналіз літератури, дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовка тез до друку).